

<https://helda.helsinki.fi>

Perianaalifistuloiva Crohnin tauti ja sen hoito

Sipponen, Taina

2019

Sipponen , T , Savolainen , R & Salmenkylä , S 2019 , ' Perianaalifistuloiva Crohnin tauti ja sen hoito ' , Duodecim , Vuosikerta. 135 , Nro 23 , Sivut 2301-2310 . < <https://www.terveysportti.fi/xmedia/duo/duo15281.pdf> >

<http://hdl.handle.net/10138/323918>

publishedVersion

Downloaded from Helda, University of Helsinki institutional repository.

This is an electronic reprint of the original article.

This reprint may differ from the original in pagination and typographic detail.

Please cite the original version.

Taina Sipponen, Ritja Savolainen ja Sinikka Salmenkylä

Perianaalifistuloiva Crohnin tauti ja sen hoito

Perianaalifistelit ovat yksi Crohnin taudin hankalahoitoisimmista ilmentymistä. Fisteleitä esiintyy yli kolmanneksella Crohnin tautia sairastavista, ja ne voivat joskus ilmaantua jo ennen taudin puhkeamista. Tyypillistä Crohnin taudin fisteileille on niiden monimutkainen kulku sulkijalihaksiin nähden ja useat sisäsuut. Crohnin taudin perianaalifisteileitä hoitavat gastroenterologit ja gastrokirurgit yhteistyössä. Fistelin sulkemiseen tähtäävä kirurgia edellyttää suolen tulehduksen rauhoittumista, ja silti hoitotulokset ovat huonommat kuin hoidettaessa kryptoglandulaarisia fisteileitä. Tehokkaimmalla hoidolla eli yhdistämällä seton-langan käyttöön tuumorinekroositekijä (TNF) alfan salpaaja, tiopuriini ja mikrobilääke noin joka toisen potilaan fistelit sulkeutuvat. Ymmärrys patogeneesista on kuitenkin lisääntynyt, ja uusia hoitomahdollisuuksia on saatu hiljattain käyttöön, mikä antaa toivoa aiempaa paremmista hoitotuloksista.

Crohnin taudissa limakalvolta seinämän syvempiin kerroksiin ulottuva tulehdus esiintyy jaksoittain ruuansulatuskanavassa. Yli kolmanneksella potilaista tauti ilmenee lisäksi perianaalifisteleinä, jotka aiheuttavat potilaalle paljon oireita ja heikentävät merkittävästi elämänlaatua. Kryptoglandulaarisiin fisteleihin verrattuna Crohnin taudin perianaalifistelit ovat useammin kulultaan monimutkaisia ja korkealta sulkijalihasjärjestelmän läpäiseviä. Yhdessä peräsuolen seinämän tulehduksen kanssa tämä tekee hoidosta vaativaa.

Kahden viime vuosikymmenen aikana perianaalifisteileiden hoito on tuumorinekroositekijä (TNF) alfan salpaajien käytön myötä kuitenkin edistynyt merkittävästi. Samaan aikaan kirurginen hoito on kehittynyt. Fisteleiden ulkosuun sulkeutumista estävän seton-lanhoidon lisäksi on kertynyt kokemusta uusista sulkijalihasta säästävistä leikkauksista. Uusien biologisten lääkkeiden käytöstä Crohnin taudin perianaalifisteileiden hoidossa odotetaan vielä lisää näyttöä. Autologinen rasvasiirre on uudentyyppinen hoito, josta saadut tulokset ovat lupaavia. Hiljattain myyntiluvan on saanut ensimmäinen allogeeninen kantasoluvalmiste darvadstroeli.

Perianaalifisteleihin liittyy lähes aina peräsuolitulehdus

Perianaalifisteileitä esiintyy 17–43 %:lla Crohnin tautia sairastavista (1). Tavallisesti suolen limakalvon tulehdus ilmaantuu joko samoihin aikoihin tai edeltää fisteileitä. Harvemmin perianaalifistelit ovat taudin ensimmäinen tai jopa ainoa ilmentymä (2). Perianaalifisteileitä esiintyy useammin paksusuolen kuin ohutsuolen Crohnin taudissa, ja noin 90 %:lla potilaista peräsuoli tulehtuu. Peräaukkokananavan ahtaukset liittyvät usein fistulointiin. Peräsuoli-emätfisteileitä on alle 10 %:lla potilaista, ja ne ovat usein hankalahoitoisia (3). Pitkään kestäneeseen perianaalifistulointiin liittyvä fistelikana-vasyöpiä on harvinainen, mutta se on pidettävä mielessä epätyypillisesti käyttäytyvien fisteleiden yhteydessä (4).

Fisteli voi olla vähäoireinen ennen paiseen muodostumista, joten perianaalisista oireista tulisi kysyä Crohnin tautia sairastavilta säännöllisesti. Perianaaliset fistelit aiheuttavat peräaukon seudun vaivaa ja erityistä sekä paiseen yhteydessä kuumetta ja perianaalialueen turvotusta.

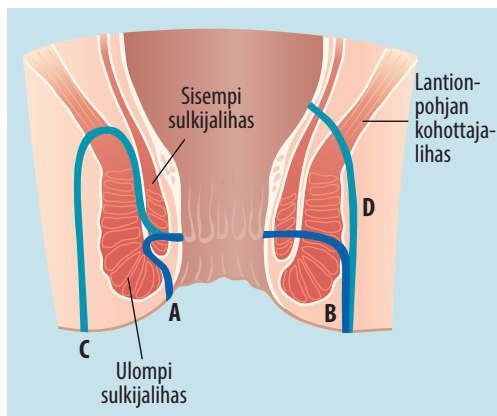
Miten fistelit muodostuvat?

Fisteiden syntymekanismi ei ole täysin selvillä. Tulehdusprosessissa erityisesti kahdella mekanismilla, epiteliaali-mesenkymaalitransitiolla (EMT) ja matriksimetalloproteinaasien (MMP) toiminnalla, katsotaan olevan keskeinen merkitys fisteiden muodostumiselle. Patogeneesiin saattaa vaikuttaa myös suolistobakteerikirjo, joka on erilainen Crohnin taudin fisteissä ja kryptoglandulaarisissa fisteissä (5).

Kliininen osoitus suolistobakteerien merkityksestä on mikrobilääkkeiden fistelieritystä vähentävä vaikutus ja fisteiden rauhoittuminen suoja-avanteen aikana. Geneettisistä tekijöistä jotkin geenit, kuten *PUS10*, saattavat suojata perianaalitaudin kehittymiseltä ja toiset (*IBDS* ja *IRGM*) taas lisäävät sen riskiä (3,5).

Luokittelu helpottaa fisteiden kulun ja aktiivisuuden arviointia

Perianaalifisteiden luokittelu auttaa oikean hoitomenetelmän valinnassa. Tavallisimmin käytetty Parks luokitus on alun perin laadittu kryptoglandulaaristen fisteiden luokitteluun (KUVA 1) (4). Se huomioi ainoastaan fisteiden anatomisen kulun sulkijalihaksiin nähden. Yhdysvaltain gastroenterologiyhdistyksen (American Gastroenterological Association, AGA) luokituksessaan ehdottama jako yksinkertaisiin ja monimutkaisiin fisteihin huomioi anatomisen kulun lisäksi muun muassa fisteiden ulkoaukkojen lukumäärän ja peräsuoliahtauksen esiintymisen (TAULUKKO 1) (6,7).



KUVA 1. A) Intersfinkteerinen eli ulomman ja sisemmän sulkijalihaksen välissä kulkeva fisteli. B) Transsfinkteerinen eli sulkijalihakset läpäisevä fisteli. C) Suprasfinkteerinen eli sulkijalihasten yläpuolinen fisteli. D) Ekstrasfinkteerinen eli sulkijalihasten ulkopuolinen fisteli, joka kulkee ulomman sulkijalihaksen yläpuolella ja läpäisee lantionpohjan kohottajalihaksen.

Perianaalifisteiden klinisen aktiivisuuden arviointiin suositellaan viiden eri muuttujan validoitua aktiivisuusindeksiä (TAULUKKO 2) (7,8). Käytännön työssä remission määritelmänä käytetään usein fistelierityksen puuttumista, kun ulkosuuta painellaan kevyesti. Tällöin jää kuitenkin huomioimatta fistelikanavan aktiivisuus ulkosuun yläpuolella ja arvio on havainnoitsijasta riippuvainen.

Aktiivisuuden arvioinnissa tulee kiinnittää huomio myös havaintojen lisäksi hyödyntää endoskoopiasta, perianaalifisteiden magneettikuvauksesta ja laboratoriokokeista saatavaa tietoa.

TAULUKKO 1. Yhdysvaltain gastroenterologiyhdistyksen (AGA) fisteliluokittelu (7).

Yksinkertainen fisteli	Matala (pinnallinen tai matala intersfinkteerinen taikka matala transsfinkteerinen fistelin sisäsuu) Yksi ulkoaukko Ei paiseeseen viittaavaa kipua tai fluktuatiota Ei viitettä peräsuoli-emätfistelistä Ei peräsuoli-peräaukkoahdaumaa
Monimutkainen fisteli	Korkea (korkea inter-, trans-, ekstra- tai suprasfinkteerinen fistelikanavan sisäsuu) Useita ulkoaukkoja Paiseeseen viittaavat oireet (kipu tai fluktuatio) Peräsuoli-emätfisteli Peräaukko-peräsuoliahtama

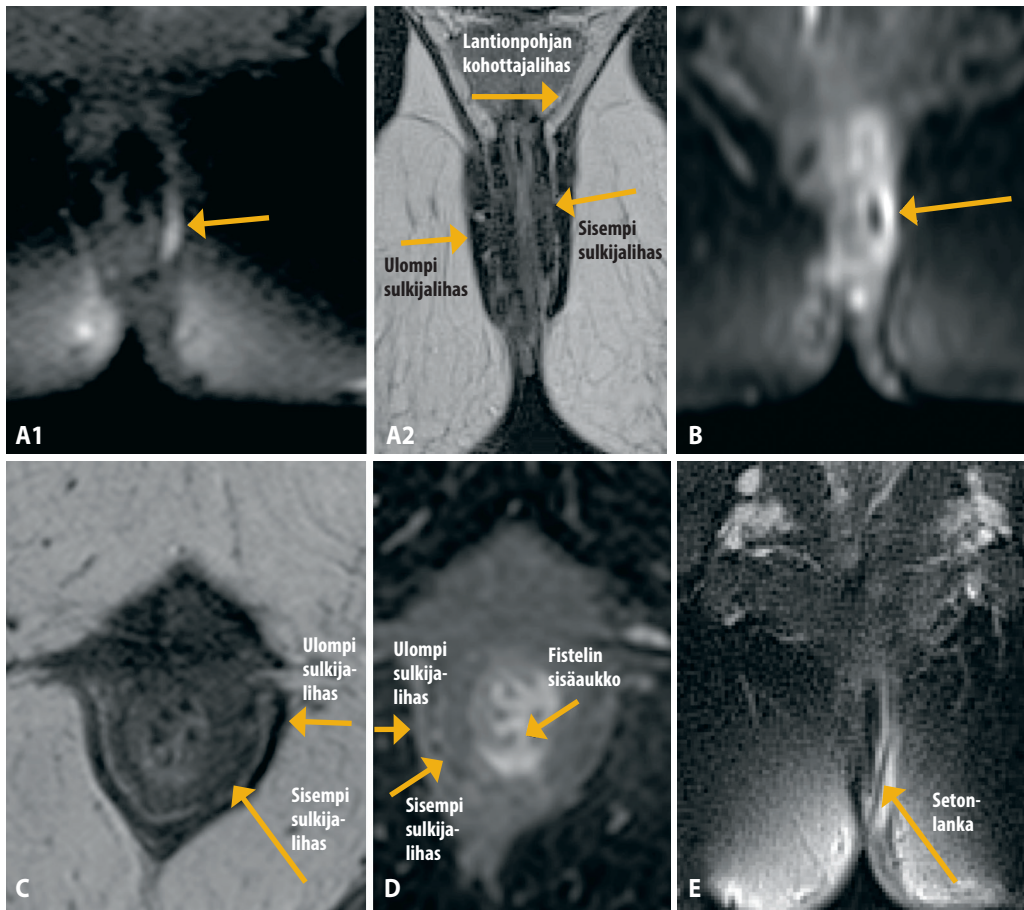
TAULUKKO 2. Perianaalifistuloivan Crohnin taudin kliinisen aktiivisuuden luokittelu (perianal disease activity index, PDAI) ja magneettikuvauksluokittelu (Van Assche -indeksi) (7,8).

PDAI-muuttuja	PDAI-pisteet	Van Assche -muuttuja	Van Assche -pisteet
Eritys		Fisteleiden määrä	
Ei eritystä	0	Ei fisteleitä	0
Lievä limaeritys	1	Yksittäinen haarautumaton fisteli	1
Keskivaikea lima- tai märkäeritys	2	Yksittäinen haarautuva fisteli	2
Huomattava erityis	3	Useita fisteleitä	3
Ulostevuoto fistelistä	4		
Kipu ja toimintojen rajoittuminen		Fistelin sijainti	
Ei kipua tai toimintojen rajoittumista	0	Sulkijalihasten ulkopuolinen tai niiden välissä kulkeva	1
Lievä epämukavuus, ei rajoittumista	1	Sulkijalihakset läpäisevä	2
Keskivaikea epämukavuus, joidenkin toimintojen rajoittuminen	2	Sulkijalihasten yläpuolinen	3
Selvä epämukavuus ja rajoittuminen	3		
Vaikea kipu ja rajoittuminen	4		
Seksuaalisen aktiivisuuden rajoittuminen		Suhde lantionpohjan kohottajalihakseen	
Ei seksuaalisen aktiivisuuden rajoittumista	0	Alapuolella	1
Lievä seksuaalisen aktiivisuuden rajoittuminen	1	Yläpuolella	2
Keskivaikea seksuaalisen aktiivisuuden rajoittuminen	2		
Voimakas seksuaalisen aktiivisuuden rajoittuminen	3		
Kyvyttömyys seksuaaliseen aktiivisuuteen	4		
Perianaalitaudin tyyppi		Löydös T2-painotteisessa magneettikuvassa	
Ei perianaalitautia tai ihohetuloita	0	Ei kirkasta sisältöä	0
Peräaukon haavauma tai limakalvorepeämä	1	Lievästi kirkas sisältö	4
< 3 perianaalifisteliä	2	Voimakkaan kirkas sisältö	8
≥ 3 perianaalifisteliä	3		
Sulkijalihaksen haava tai fisteli ja merkittävä ihon ohentuminen	4		
Turvotuksen vaikeus		Nestekertymät (> 3 mm)	
Ei turvotusta	0	Ei	0
Lievä turvotus	1	Kyllä	4
Keskivaikea turvotus	2		
Huomattava turvotus	3		
Selvä fluktuatio tai paise	4		
		Peräsuolen seinämä	
		Normaali	0
		Paksuuntunut	2

Van Asschen luokitus on magneettikuvaukseen perustuvista luokituksista yleisimmin käytetty. Siinä arvioidaan fistelin kulku, mukaan lukien sivuhaarat ja paiseontelot, sekä fistelin ja suolen seinämän tulehdusaktiivisuus (**TAULUKKO 2**) (7,8).

Fisteleiden diagnosointi

Magneettikuvaus. Koska Crohnin taudin fistelit ovat yleensä monimutkaisia, tarvitaan hoidon suunnitteluun kuvantamistutkimuksia. Aiemmin käytetty fisteleiden varjoainetutkimus



KUVA 2. Esimerkki perianaalialueen magneettikuvauslöydöksestä. Crohnin tautia sairastava 28-vuotias mies, hankala fisteliongelman vuoksi. **A)** A1: T2-painotteinen rasvasaturoitu kuva koronaalisuunnassa. Intersfinkteerisessä tilassa nesteinen (kuvasa valkoinen) käytävä (nuoli). A2: T2-painotteinen koronaalisuunnan kuva ilman rasvasaturaatiota. **B)** T1-painotteinen rasvasaturoitu gadoliniumtehosteinen kuva: sama intersfinkteerisen tilan fisteli, jonka seinämät tehostuvat (nuoli). Kuvasa A1 valkoisena näkynyt neste on tässä kuvassa mustaa, seinämät tehostuvat valkoisina. Löydös sopii aktiiviseksi tulehdukseksi. **C)** T2-painotteinen peräaukkokanavan suuntainen aksiaalileike: peräsuolen sulkijalihasten anatomia erottuu hyvin, mutta fisteli ei erotu kunnolla (vrt. kuva D samasta tasosta). **D)** T1-painotteinen rasvasaturoitu gadoliniumtehosteinen kuva: intersfinkteerisessä tilassa klo 4–8:ssa tehostuva (valkoisena näkyvä) hevosenkengän muotoinen fisteli, josta näkyy yhteys peräaukkokanavan sisään sisemmän sulkijalihaksen läpi klo 6:ssa. Koronaalisuunnan kuvista (ei esillä) kävi ilmi, että mainittu yhteys peräaukkokanavan sisään sijaitsi noin 2,5 cm ulomman sulkijalihaksen alareunan yläpuolella. **E)** Seton-lanka näkyy mustana juosteena nesteisen fistelin sisällä.

(fistulografia) tai tietokonetomografia eivät sovellu perianaalisten fisteleiden kuvantamiseen (9). Magneettikuvaus on niiden ensisijainen kuvantamismenetelmä. Sen osuvuus fistelikäytävien kulun arvioimisessa ja paiseiden tunnistamisessa on erinomainen, ja sillä saadaan tarkka käsitys fistelikanavien sijainnista suhteessa peräaukon sulkijalihaksiin ja muihin elimiin.

Magneettikuvauksessa arvioidaan fisteleiden anatomisen kulun lisäksi taudin aktiivisuutta (**KUVA 2**). Sen vuoksi magneettikuvaus soveltuu hyvin myös hoitovasteen seurantaan. Erityisesti siitä hyötyvät Crohnin tautia sairastavat ja muut monimuotoisia fisteleitä sairastavat potilaat (10–12).

Perianaalifisteleiden magneettikuvauksen tu-

lisi sisältää ainakin peräaukkokanavan suuntaan kallistetut suuren resoluution T2-painotteiset kuvat ja rasvasaturoidut T2-painotteiset kuvat sekä T1-painotteiset rasvasaturoidut gadoliniumtehosteiset kuvat. T2-painotteiset kuvat toimivat anatomisena referenssinä muille sekvensseille. Rasvasaturoiduissa T2-painotteisissa kuvissa nesteiset, märkää sisältävät, aktiivisesti tulehtuneet käytävät näkyvät kirkassignaalina. Käytävien seinät ja mahdollisten märkäpesäkkeiden seinämät tehostuvat gadoliniumilla.

Tulehduksen rauhoittuessa fistelikäytävään kehittyä granulaatiokudosta, joka havaitaan tehostumisena. Tällaisen subakuutin, kuivan fistelin huomaaminen voi olla hyvin vaikeaa ilman tehosteainekuvia. Kokonaan arpeutuneet fistelit näkyvät mustana fibroosina aiemmin todetun fistelin paikalla sekä T1- että T2-painotteisissa kuvissa (13). Magneettikuvauksen kolmiulotteisia rekonstruktio kuvia on toivotu hoitavien lääkärin avuksi, mutta niiden tekeminen on ainakin oman kokemuksemme mukaan osoittautunut liian vaativaksi ja aikaa vieväksi.

Peräaukon kautta tehtävässä (endoanaalisessa) kaikukuvauksessa luodaan pyörivän kiteen ja kuvankäsittelytekniikan avulla kolmiulotteinen kuva, josta kliinikon on helpompi hahmottaa fistelin kulku sulki-jalihakseen nähden kuin magneettikuvasta. Kaikukuvaus tehdään vastaanoton yhteydessä ja laitteisto on kohtuuhintainen. Fistelikanavien erottumista parantaa vetyperoksidin ruiskuttaminen ulkoaukon kautta käytävään (14). Tutkimuksen osuvuus on kuitenkin jonkin verran huonompi kuin magneettikuvauksen, eikä kaikukuvauksen läpäisykyky ole riittävä tutkittaessa korkeita, peräsuolen viereen tai lantionpohjan kohottajalihasten yläpuolelle ulottuvia käytäviä (15). Peräaukkokanavan kautta tehty tutkimus voi olla kivulias eikä onnistu, jos kanava on ahtautunut.

Anestesiassa tehtävän kliinisen tutkimuksen diagnostinen osuvuus on 61–90 %. Yhdistettynä kaikukuvaukseen tai magneettikuvaukseen sen osuvuus on kuitenkin lähes 100 % (15). Paisetta epäiltäessä kuvantamistutkimuksen odottaminen ei saa viivästyttää anestesia-tutkimusta, jossa on mahdollista hoitaa paiseet ja asettaa fisteleihin seton-langat.

Lääkehoito

Perianaalifisteleiden hoidon tavoitteita ovat oireettomuus, fisteleiden sulkeutuminen ja paraneminen, elämänlaadun paraneminen, pidätyskyvyn säilyttäminen sekä peräsuolen poistoleikkauksen ja pysyvän avanneleikkauksen välttäminen (11).

Mikrobiläkkeistä siprofloksasiinia ja metronidatsolia käytetään yleisesti vähentämään fistelieritystä, mutta fisteleiden umpeutumises-sa teho on vähäinen (17). Fistelieritys yleensä lisääntyy uudelleen kuurin loputtua, ja pitkä-aikaiskäyttöön voi liittyä haittoja. Monimutkaisten fisteleiden hoidossa mikrobiläkkeitä käytetään erityksen vähentämiseksi ja paise-muodostuksen estämiseksi yhdistettynä muuhun lääke- ja leikkaushoitoon.

Tiopuriinit (6-merkaptopuriini ja atsatio-priini) eivät riitä perianaalifisteleiden hoidoksi yksinään, mutta niistä on hyötyä TNF-alfan salpaajiin yhdistettynä (2,11). Merkaptopuriinin käyttö perustuu satunnaistetun kaksois-sokkoutetun tutkimuksen alaryhmäanalyyysiin. Tutkimuksessa valmisteella hoidettujen fistelit sulkeutuivat useammin kuin lumeryhmäläisten (2). Myös meta-analyysin perusteella hoitovas-te saavutetaan useammin tiopuriini- kuin lume-lääkityksellä (54 % vs 21 %) (5).

Metotreksaattia on käytetty fisteleiden hoidossa vähän, eikä kontrolloituja tutkimuksia ole. Kahden kontrolloimattoman potilassarjan ja yhden takautuvan tutkimuksen perusteella metotreksaatista voi olla vähäistä hyötyä (18). Kalsineuriinin estäjien on joissakin potilasmäärältään pienissä tutkimuksissa havaittu tehoavan fisteleihin, mutta munuaishaittojen takia ne eivät ole rutiinikäytössä (18). Glukokortikoideista on perianaalifisteleiden hoidossa pikemminkin haittaa, eikä 5-aminosalisyyl-hapoistakaan ole hyötyä (11).

TNF-alfan salpaajat ovat perianaalifistuloi-van Crohnin taudin hoidon keskeisin lääkeryhmä. Infliksimabi on ainoa tämän ryhmän lääke, jota on tutkittu satunnaistetussa lumekontrol-loidussa tutkimuksessa, jonka kohderyhmänä olivat nimenomaan fistuloivaa Crohnin tautia sairastavat (**TAULUKKO 3**). Monimutkaisten fisteleiden sulkeutuminen saavutettiin infliksimabi-

Ydinasiat

- » Yli kolmanneksella Crohnin tautia sairastavista potilaista esiintyy huomattavaa haittaa aiheuttavia perianaalifisteileitä.
- » Crohnin taudin fistelit ovat yleensä monimutkaisia ja korkeita.
- » Perianaalinen magneettikuvaus on hyödyllinen fisteileiden kulun selvittämisessä.
- » Yhdistettyä lääke- ja leikkaushoitoa on pidetty tehokkaimpana hoitomuotona, jolla hoidetuista potilaista parhaimmillaan vain noin 50 %:n fistelit sulkeutuvat pysyvästi.
- » Pitkäkestoisia hoitotuloksia on vaikea saavuttaa.
- » Mesenkymaalisesta kantasolulvalmisteesta darvadstroselista voivat hyötyä tarkoin valikoidut Crohnin taudin perianaalifisteileitä sairastavat potilaat.

induktiohoidolla merkitsevästi useammin kuin lumevalmisteella (46 % vs 13 %) (19). Myös 54 viikon ylläpito- ja induktiohoidossa havaittiin infliksimabin noin kaksinkertainen teho remission ylläpidossa. On huomionarvoista, että remission arviointiin käytettiin ainoastaan kliinistä arviota.

Myös adalimumabi on tehokas fistuloivan Crohnin taudin remission induktiohoidossa. Parantuneet fistelit pysyivät sen avulla sulkeutuneina merkittävässä osassa potilaista kahden vuoden seurannassa (TAULUKKO 3) (19–24).

Hoitoa ohjataan jäännöspitoisuusmäärityksin, sillä perianaalifisteileiden on osoitettu paranevan useammin, jos infliksimabipitoisuus on vähintään 10 µg/ml (3).

Uudet biologiset lääkkeet. Viime vuosina Crohnin taudin hoitoon on tullut uusia biologisia lääkkeitä. Suolistoselektiivisen alfa-4-beeta-7-integriinin estäjän vedolitsumabin tehosta perianaalifistuloivan Crohnin taudin hoidossa on toistaiseksi niukasti tietoa. Kolmannen vaiheen tutkimuksen alaryhmäanalyysin perusteella vedolitsumabia saaneiden fistelit sulkeutuivat lumeryhmää useammin (21).

Alustavien tulosten perusteella myös uusin Crohnin taudin hoitoon saatu biologinen valmiste, interleukiinien 12 ja 23 salpaaja ustekinumabi, tehoaa perianaalifistuloivaan Crohnin tautiin (TAULUKKO 3) (19–24).

Crohnin taudin fisteileiden kirurginen hoito

Paiseiden avaus. Perianaalifistelin akuutit oireet johtuvat yleensä fisteliin liittyvästä paiseesta, jonka hoito on kirurginen avaus. Myös vähäoireiset paiseet tulee septisten komplikaatioiden välttämiseksi avata ennen immunosuppressiivisen lääkityksen aloittamista.

Seton-langalla eli fistelikäytävään pujotettavalla löyhällä langalla fisteli pidetään auki ihon tasolta, kunnes erityy on lakannut. Erityisesti biologisten lääkkeiden käytön yhteydessä paiseiden kehittyminen hoidon edetessä on uhkana, jos seton-lankaa ei käytetä (25,26). Setonlangat eivät yksinään riitä fisteileiden hoidoksi, vaan tarvitaan yhdistelmähoitoa. TNF-alfan salpaajan, immunosuppressiivisen lääkkeen sekä seton-lankojen yhdistelmähoidolla saavutetaan remissio parhaimmillaan noin 50 %:lle potilaista (2,15). Seton-langan poistamista harkitaan fistelierityksen loputtua, mutta optimaalinen poistoajankohta on epäselvä. Biologisen lääkehoidon aloituksen yhteydessä odotetaan vähintään induktiohoitovaiheen ajan ja arvioidaan tilanne magneettikuvauksella ennen langan poistoa. Käynnissä olevan eurooppalaisen satunnaistetun PISA-monikeskustutkimuksen tulokset antavat aikanaan lisätietoa seton-lankojen optimaalisesta käytöstä (2).

Fistelin sulkemiseen tähtäävät leikkaukset. Mikäli fistelit eivät ole umpeutuneet lääkeshoidolla mutta peräsuolitulehdus on rauhoittunut, voidaan harkita fistelin sulkuaan tähtäävää kirurgiaa. Keskeisimpien sulkutoimenpiteiden hoitotuloksia on esitelty TAULUKOSSA 4. Toistuva fistulointi, peräaukkokanavan arpeutuminen ja ripuli asettavat haasteita leikkaustulokselle, vaikka fistelin anatomian perusteella toimenpide olisikin mahdollinen. Kirurginen hoito ei yleensä tule kyseeseen silloin, kun sisäaukkoja on useampia.

TAULUKKO 3. Keskeisiä tutkimuksia Crohnin taudin perianaalifisteleiden hoidossa käytettävistä biologisista lääkkeistä ja kantasoluvälaimisteistä (19–24).

Lääkeaine (viite)	Päätetapahtuma: remissio eli fistelit sulkeutuneet (% potilaista)		Seuranta-aika (viikkoja)	Potilaita yhteensä (lääke/lume)	Tutkimuksen kuvaus ja huomioita
	Lääke	Lume			
Biologinen lääke					
Infliximabi (19)	36	19	54	189	Satunnaistettu kontrolloitu monikeskustutkimus
Adalimumabi (20)	33	13	56	117	Satunnaistetun kontrolloidun tutkimuksen alaryhmä
Vedolitsumabi (21)	31	11	52	57 (39/18)	Satunnaistetun kontrolloidun tutkimuksen alaryhmä
Ustekinumabi (22)	25	14	8	221 (150/71)	Satunnaistettujen kontrolloitujen tutkimusten alaryhmä
Allogeeniset kantasolut					
Darvadstroseli (23,24)	52	36	24	212 (107/105)	Satunnaistettu monikeskustutkimus Remissio todettu sekä kliinisesti että magneettikuvausella

TAULUKKO 4. Keskeisiä tuloksia kirurgisista toimenpiteistä Crohnin taudin perianaalifisteleiden hoidossa.

Toimenpide (viite)	Päätetapahtuma: (% potilaista)		Seuranta-aika, kk (vaihteluväli)	Potilaita yhteensä	Tutkimuksen kuvaus ja huomioita
	Fisteli sulkeutunut	Inkontinenssi			
Fistulotomia (29)	82	66	79 (13–140)	28	Takautuva
Liukuläppä (30)	64	9,4	28,9	91	Katsausartikkeli
LIFT (31)	48	–	23 (3–50)	23	Takautuva
FILAC (32)	69	–	71 (68–115)	13	Takautuva
VAAFT (33)	82	–	9	13	Etenevä
Fistelitulppa					
(34)	55	–	3–14,2	42	Katsausartikkeli
(35)	58	–	9 (3–24)	84	Katsausartikkeli

LIFT = intersfinkteerisen fistelikäytävän solmiminen; FILAC = fistelikäytävän sulkeminen laserilla; VAAFT = videoavusteinen peräaukkofistelin hoito

Fistulotomia eli fistelin halkaisu on mahdollista vain ihonalaisten tai matalien inter- tai transsfinkteeristen fisteleiden hoitona. Sulkijalihaksen osittainen katkaiseminen aiheuttaa aina riskin pidätyskyvyn huononemisesta. Matalan ulkosulkijalihaksen vuoksi naisille ei tule tehdä fistulotomiaa anteriorisesti. Paraneminen on hitaampaa kuin kryptoglandulaaristen fisteleiden halkaisujen yhteydessä.

Liukuläppäleikkauksessa fistelin sisäaukko suljetaan peräaukkokanavan kautta ompeleilla ja peitetään suolen seinämästä muodostetulla kudosläpällä. Läppä muodostetaan yleensä osin sisäsuolikihaksesta, ja leikkaus voi huonontaa pidätyskykyä. Hoitotulokset ovat huonompia kuin kryptoglandulaaristen fisteleiden hoidossa (2).

Intersfinkteerisen fistelikäytävän solmiminen (ligation of the intersphincteric fistula tract, LIFT) on leikkaus, jossa fistelikäytävä katkaistaan sulkijalihasten välissä ja päät suljetaan ompeleella. Toimenpide edellyttää yksitistäistä sulkijalihakset läpäisevää käytävää.

Laserhoidossa (fistelikäytävän sulkeminen laserilla, FILAC) fistelikäytävän sisäpinta tuhoetaan laserkuidulla ja sen sisäsuu suljetaan ompelemalla. Toimenpide voidaan tehdä vain suoraan fistelikäytävään, ei sen sivuhaaroihin.

Fistelikäytävän täyteaine (tulppa tai pasta) valmistetaan joko eläinperäisestä kollageenista tai keinomateriaalista. Fistelikäytävä puhdistetaan ja täyteaine viedään käytävään. Tulppa kiinnitetään sisäsuuhun, pastalla täytettäessä sisäsuu

suljetaan ompeleella. Toimenpide ei vahingoita sulkijalihasta ja voidaan tarvittaessa uusia.

Videoavusteisessa peräaukkofistelin hoidossa (video assisted anal fistula treatment, VAAFT) fistelikanavien kulku selvitetään tähystimellä, minkä jälkeen fistelikäytävän sisäpinta käsitellään tähystimen kautta sähkövirralla. Lopuksi fistelin sisäaukko suljetaan ompeleella.

Väliaikainen avanne tai peräsuolen poisto. Vaikeaoireisen perianaalisen fistuloinnin vuoksi tehty suoja-avanne rauhoittaa oireita ja vähentää fistelieritystä kahdella kolmasosalla potilaista. Fisteleiden paranemiseen avanne ei useinkaan johda, ja avanteen sulkua päästään yrittämään vain joka kolmannen potilaan hoidossa. Väliaikaisen avanteen jälkeen 40 % potilaista päättyy lopulta peräsuolen poistoon ja pysyvään suoliavanteeseen (27).

Rasvasolusiirteet ja allogeeniset kantasolut

Vapaa rasvasiirre. Ihonalaisesta rasvakudoksesta saatava vapaa rasvasiirre sisältää kypsien rasvasolujen lisäksi muun muassa mesenkymaalisia kantasoluja. Sillä on osoitettu olevan tulehdusta rauhoittava paikallinen vaikutus, ja sitä käytetään kudospuutosten korjailuun. Vapaan rasvasiirteen hyödyistä Crohnin taudin perianaalifisteleiden hoidossa on julkaistu useita potilassarjoja.

Kontrolloidussa kolmannen vaiheen tutkimuksessa verrattiin vapaata rasvasiirrettä sen ja fibriiniliiman yhdistelmään sekä pelkkään fibriiniliimaan, mutta tilastollisesti merkitsevää hyötyä ei voitu osoittaa (28). Omien kokemustemme mukaan osa hyvin vaikeaa perianaalifistulointia sairastavista potilaista on hyötynyt rasvasiirteestä siinä määrin, että väliaikainen avanne on päästy sulkemaan.

Allogeeniset kantasolut. Ensimmäinen allogeeninen mesenkymaalinen kantasolulvalmiste on saanut äskettäin myyntiluvan. Darvadstroselin tehoa on tutkittu satunnaistetussa kolmannen vaiheen monikeskustutkimuksessa, jossa sitä tai lumevalmistetta ruiskutettiin sisäsuon sulkemisen jälkeen fistelikanavien seinämiin kerta-annoksena (23). Puolen vuoden

kuluttua toimenpiteestä todettiin sekä kliinisesti että magneettikuvauksen perusteella, että darvadstroselia saaneiden potilaiden fistelit olivat umpeutuneet useammin. Hoitovaste myös säilyi vuoden seurannassa (**TAULUKKO 3**) (24). Darvadstroselihoitoa rajoittavat valmisteen kallos hinta ja lyhyt säilyvyys.

Suomessa hoitoa voidaan nykyään antaa Helsingin ja Tampereen yliopistollisissa sairaaloissa. Monimutkaiset perianaalifistelit voivat soveltua kantasoluhoidon, jos TNF-alfan salpaajilla ei ole saatu riittävää vastetta tai potilas ei siedä niitä, jos peräsuolella on korkeintaan lievä tulehdus, jos fistelin sisäsuuta on enintään kaksi ja ulkosuuta enintään kolme, jos potilaalla ei magneettikuvauksen perusteella ole paisetta ja jos fistelit ovat erittäneet vähintään kuuden viikon ajan (24). Peräsuolen tai peräaukkanavan ahtauman yhteydessä esiintyvät tai peräsuoli-emätfistelit eivät sovellu kantasoluhoidon.

Lopuksi

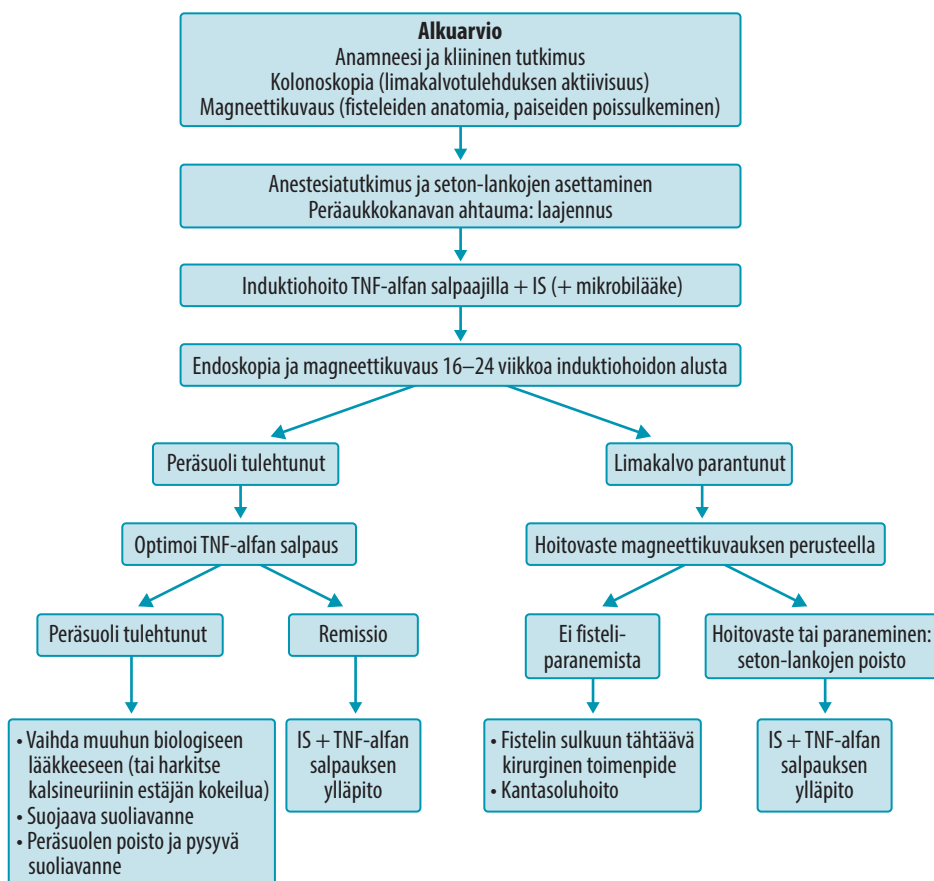
Crohnin taudin perianaalifisteleiden hoito on vaativaa, mutta tulokset ovat parantuneet hoitomenetelmien kehityksen sekä lääkehoitojen ja kirurgisten toimenpiteiden yhdistämisen myötä (**TAULUKKO 4**) (29–35). Kehittyvien endoskopiategniikoiden myötä jotkin toimenpiteet, kuten paiseen avaus, seton-angan asettaminen ja fistulotomia, saattavat valikoidusti siirtyä tähystimen avulla tehtäviksi (2). **KU- VASSA 3** esitetään suositus perianaalifistuloivan Crohnin taudin hoidosta. Parhaan hoitotuloksen saavuttamiseksi tarvitaan gastroenterologin, radiologin ja perianaalifisteleiden hoitoon perehtyneen kirurgin tiivistä ja tavoitteellista yhteistyötä. ■

TAINA SIPPONEN, LT, dosentti, gastroenterologian erikoislääkäri, osastonylilääkäri
HYKS, Vatsakeskus, gastroenterologia, Meilahden sairaala

RITJA SAVOLAINEN, LL, radiologian erikoislääkäri
HUS kuvantaminen, Meilahden sairaala

SINIKKA SALMENKYLÄ, LL, gastroenterologisen kirurgian erikoislääkäri
HYKS, Vatsakeskus, Jorvin sairaala

VASTUUTOIMITTAJA
Ville Sallinen



KUVA 3. Crohnin taudin perianaalifisteiden hoitosuositus (2). IS = immunosuppressiivinen lääke

SIDONNAISUUDET

Taina Sipponen: Apuraha (Takeda, Janssen-Cilag Oy), luento-/asiantuntijapalkkio (Suomen Gastroenterologiyhdistys, puheenjohtaja 2/2017–2/2019 advisory board tai asiantuntijatoiminta: Takeda, Janssen-Cilag, Tillotts Pharma, Pfizer, Ferring), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Shire, Takeda), muut sidonnaisuudet (Abbvie: lääketutkimus, Bioclinica: asiantuntijatehtävä)

Ritja Savolainen: Kokouspalkkio (Takeda), luottamustoimet (SELY-valtuuskunta, hallituksen jäsen), hankkeet (Kolorektalisöyän kansallinen hoitosuositus)

Sinikka Salmenkylä: Luento-/asiantuntijapalkkio (Takeda, Medtronic, Orion, Wellspect), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Takeda, Medtronic, Wellspect), hankkeet (Terveyskylä Vatsatalo)

SUMMARY

Modern treatment of perianal fistulating Crohn's disease

Perianal fistulas are one of the most severe manifestations of Crohn's disease and about a third of the patients suffer from them. Typically, fistulas are complex and may occasionally precede luminal inflammation. Multidisciplinary treatment is necessary as fistula surgery is possible only when no active luminal inflammation is present. The cure rate is about 50 percent with the most efficient combination therapy. This therapy includes TNF-alpha blocking agents, thiopurines, and antibiotics combined with seton drainage. New treatment options are becoming available as understanding of the pathogenesis increases.

KIRJALLISUUTTA

- Kelley KA, Kaur T, Tsikitis L. Perianal Crohn's disease: challenges and solutions. *Clin Exp Gastroenterol* 2017;10:39–46.
- Kotze PG, Shen B, Lightner A, ym. Modern management of perianal fistulas in Crohn's disease: future directions. *Gut* 2018;67:1181–94.
- Panes J, Rimola J. Perianal fistulizing Crohn's disease: pathogenesis, diagnosis and therapy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2017;14:652–64.
- Baars JE, Kuijpers EJ, Dijkstra G, ym. Malignant transformation of perianal and enterocutaneous fistulas is rare: results of 17 years of follow-up from The Netherlands. *Scand J Gastroenterol* 2011;46:319–25.
- Tozer P, Lung P, Lobo AJ, ym. Review article: pathogenesis of Crohn's perianal fistula: understanding factors impacting on success and failure of treatment strategies. *Aliment Pharmacol Ther* 2018;48:260–9.
- Parks AG, Gordon PH, Hardcastle JD. A classification of fistula-in-ano. *Br J Surg* 1976;63:1–12.
- Sandborn WJ, Fazio VW, Feagan BG, ym. AGA technical review on perianal Crohn's disease. *Gastroenterology* 2003;125:1508–30.
- Van Assche G, Vanbeckevoort D, Bielen D, ym. Magnetic resonance imaging of the effects of infliximab on perianal fistulizing Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2003;98:332–9.
- Kuijpers HS, Schulpen T. Fistulography for Fistula-in ano. Is it useful? *Dis Colon Rectum* 1985;28:103–4.
- Oliveira IS, Kilcoyne A, Price MC, ym. MRI features of perianal fistulas: is there a difference between Crohn's and non-Crohn's patients? *Abdom Radiol* 2017;42:1162–8.
- Gecse KB, Bemelman W, Kamm MA, ym. A global consensus on the classification, diagnosis and multidisciplinary treatment of perianal fistulizing Crohn's disease. *Gut* 2014;63:1381–92.
- Ong EMW, Ghazi LJ, Schwartz DA, ym. Guidelines for imaging of Crohn's perianal fistulizing disease. *Inflamm Bowel Dis* 2015;21:731–6.
- Vanbeckevoort D, Bielen D, Vanslem-brouck R, ym. Magnetic resonance imaging of perianal fistulas. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2014;22:113–23.
- Navarro-Luna A, García-Domingo MI, Rius-Macías J, ym. Ultrasound study of anal fistulas with hydrogen peroxide enhancement. *Dis Colon Rectum* 2004;47:108–14.
- Schwartz DA, Ghazi LJ, Regueiro M. Guidelines for medical treatment of Crohn's perianal fistulas: critical evaluation of therapeutic trials. *Inflamm Bowel Dis* 2015;21:737–52.
- Shaji S, Black C, Pugliese D, ym. The role of multimodal treatment in Crohn's disease patients with perianal fistula: a multicentre retrospective cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2018;48:941–50.
- Thia KT, Mahadevan U, Feagan BG, ym. Ciprofloxacin or metronidazole for the treatment of perianal fistulas in patients with Crohn's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:17–24.
- Adegbola SO, Pisani A, Sahnun K, ym. Medical and surgical management of perianal Crohn's disease. *Ann Gastroenterol* 2018;31:129–39.
- Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, ym. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med* 2004;350:876–85.
- Colombel JF, Schwartz DA, Sandborn WJ, ym. Adalimumab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *Gut* 2009;58:940–8.
- Feagan BG, Schwartz D, Danese S, ym. Efficacy of vedolizumab in fistulizing Crohn's disease: exploratory analyses of data from GEMINI 2. *J Crohns Colitis* 2018;12:621–6.
- Sands BE, Gasink C, Jacobstien D, ym. Fistula healing in pivotal studies of Ustekinumab in Crohn's disease. Presented at DDW 2017. *Gastroenterol* 2017;152:S185.
- Panes J, García-Olmo D, Van Assche G, ym. Expanded allogeneic adipose-derived mesenchymal stem cells (Cx601) for complex perianal fistulas in Crohn's disease: a phase 3 randomised, double-blind controlled trial. *Lancet* 2016;388:1281–90.
- Panes J, García-Olmo D, Van Assche G, ym. Long-term efficacy and safety of stem cell therapy (Cx601) for complex perianal fistulas in patients with Crohn's disease. *Gastroenterol* 2018;154:1334–42.
- De Groof EJ, Cabral VN, Buskens CJ, ym. Systematic review of evidence and consensus on perianal fistula: an analysis of national and international guidelines. *Colorectal Dis* 2016;18:O119–34.
- Buchanan GN, Halligan S, Bartram CI, ym. Clinical Examination, endosonography, and MR imaging in preoperative assessment of fistula in ano: comparison with outcome-based reference standard. *Radiology* 2004;233:674–81.
- Singh S, Ding NS, Mathis KL, ym. Systematic review with meta-analysis: faecal diversion for management of perianal Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;42:783–92.
- Herreros MD, García-Arriaza, M, Guadalajara H, ym. Autologous expanded adipose-derived stem cells for the treatment of complex cryptoglandular perianal fistulas: a phase III randomized clinical trial (FATT 1 Fistula Advanced Therapy Trial 1) and long-term evaluation. *Dis Colon Rectum* 2012;55:762–72.
- Van Koperen PJ, Safiruddin S, Bemelman WA, ym. Outcome of surgical treatment of fistula in ano in Crohn's disease. *Br J Surg* 2009;96:675–9.
- Soltani A, Kaiser AM. Endorectal advancement flap for cryptoglandular of Crohn's Fistula-in-Ano. *Dis Colon Rectum* 2010;53:486–95.
- Kaminski JP, Zaghiyan K, Fleshner P. Increasing experience of ligation of the intersphincteric fistula tract for patients with Crohn's disease: what have we learned? *Colorectal Dis* 2017;19:750–5.
- Wilhelm A, Fiebig A, Krawczak M. Five years of experience with the FiLaC laser for fistula-in-ano management: long-term follow-up from a single institution. *Tech Coloproctol* 2017;21:269–76.
- Schwandner O. Video-assisted anal fistula treatment (VAAFT) combined with advancement flap repair in Crohn's disease. *Tech Coloproctol* 2013;17:221–5.
- O'Riordan JM, Datta I, Johnston C, ym. A systematic review of the anal fistula plug for patients with Crohn's and non-Crohn's related fistula-in-ano. *Dis Colon Rectum* 2012;55:351–8.
- Nasseri Y, Cassella L, Berns M, ym. The anal fistula plug in Crohn's disease patients with fistula-in-ano: a systematic review. *Colorectal Dis* 2016;18:351–6.